

УДК 615.831.6:616-006

Р. В. Сенютович**О. І. Іващук****А. О. Гонца****В. П. Унгурян****О. В. Чорний**

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці
Чернівецький обласний клінічний
онкологічний диспансер

ХРОНОТЕРАПІЯ РАКУ

Ключові слова: рак, хроноритми,
хронотерапія.

Резюме. Представлений огляд зарубіжних робіт, що стосується змін генетичних механізмів хроноритмів при онкопатології, застосування хронотерапії при лікуванні онкологічних захворювань. Показана доцільність хронообумовленого введення цитостатиків.

Вступ

В дослідженні механізмів циркадних ритмів в останні роки констатований значний прогрес.

Показано, що в ссавців циркадний шлях фотосприйняття різниться від візуального сприйняття (Bartness et al 2001; Bernard et al, 2010; Bjock et al, 2009), іде через прямий ретіно-гіпоталамічний тракт (Bouchahda et al, 2009).

Виявлено, що екстраосцилятори можуть функціонувати незалежно від ЦНС, вони не відповідають циклам світло-день і можуть збуджуватися нефотонними стимулами (їда, температура і т.п.) (Cardone et al, 2005; Cegielska et al, 1998).

Розкрита генетична структура хроноритмів (гени 2-х родин – Period і Crypto-Chrome) і подальші шляхи сигналів (Doi et al, 2006; Guillaumond et al, 2005).

Ідентифіковані спеціальні казеїн-кінази (Lin et al, 2002) механізми фосфорилування протеїнів при хроноритмах (Partch et al, 2006).

Розкриті взаємовідношення між «circadian clock» і клітинним циклом (Grychez-Cassiau et al, 2008).

Показані взаємозв'язки між циркадним ритмом, пошкодженнями ДНК і супресією росту пухлини (Antoch et al, 2010; Kanq et al, 2009).

Показаний взаємозв'язок між змінами способу життя і пухлиною – циркадно-ракові взаємозв'язки (Band et al, 1996; Hansen et al, 2006).

Виявлена зворотня експресія циркадних генів при раку (Winter et al, 2007).

Рак розглядається як порушення циркадного ритму (Fu L., 2002; Hanahan et al, 2000; Wang et al, 2008).

В своїй ґрунтовній роботі «Circadian rhythm and its role in malignancy» Rana a. Mshmoood (2010)

вказують, що аберантна експресія циркадних генів має наслідком зміни клітинного циклу і веде до втрати апоптозу.

Теоретичні проблеми хронотерапії розглядаються приблизно в половині публікацій вивчених нами за останні 5 років (Sewlall et al, 2010).

Levi (2006) підкреслює, що фізіологія клітин регулюється протягом 24 годин циркадною таймерною системою, яка складається з молекулярних дзвінків (clocks) у кожній клітині з центральною координатною системою в мозку.

Kang et al (2009) вказує, що в ссавців циркадні ритми визначають циклічну фізіологію експресії генів. Репарція ДНК проходить через циркадні ритми, що важливо для протиракової терапії (Kang et al, 2009).

Ohdo et al (2010) вважає невід'ємною функцією організму циркадні ритми («дзвінок» - clocks). Темпи циркадних ритмів змінюються при багатьох захворюваннях в т.ч. раком. Певні ліки мають вплив на молекулярний «clocks». Варіабельність хронотерапії на молекулярному рівні повинна бути застосована в клінічній практиці. Автори розглядають хронотерапію (циркадну) з точки зору «clocks gene» і можливість фармакотерапії, основаної на інтра - та інтерваріабельності циркадних генів.

Класична серія експериментів на тваринах з хронотерапії раку була проведена Hans et al ще в 1972 році (цит. за Hrushesky, 2009). Визначали переносимість цитостатиків на різних проміжках доби. У дослідах були миші з L 1210 – лейкемією. Вони одержували 4 курси цитарабіну (Ага – С) з проміжками в 4 дні. Кожен курс складався з 8 інтраперитональних ін'єкцій з проміжками в 3 години. Найвищі дози давали в час спокою тва-

рин, найнижчі – в період активності тварин. Вилікування досягли тільки в групі хронотерапії! Час виживання досліджуваних тварин, порівняно з контролем, подвоївся.

Подібні дослідження були проведені іншими вченими з найбільш вживаними цитостатиками. Вони показали, що залежно від часу введення медикаменту міняється його терапевтичний індекс. Відкрито ще один важливий факт - повторна дача цитостатиків не змінює їх хронофармакологічних властивостей. Крім цитостатиків досліджувалася хронотерапія модифікаторів біологічної дії – інтерферону, інтерлейкіну – 2, фактора некрозу пухлин.

Однак клінічні дослідження хронотерапії не виявились однозначними.

Перше рандомізоване дослідження хронотерапії було проведено Hrushesky (1985) (цит. за Hrushesky, 2009) на хворих із метастатичним раком яєчників. Хворі одержували курси доксорубіцину (60 мгм²) і цисплатини (60 мгм²) через 12 годинні проміжки. Лікування починали або о 6 – й годині ранку (А) або о 6 – й годині вечора (В). У групі В в два рази – у зв'язку з токсичністю – довелося знижувати дози цитостатика, в 4 рази більше запізнювалися повторні курси ХТ, у два рази зросло число ускладнень.

Постійні вливання доксорубіцину (5 – FuDR) діють дуже токсично на шлунково-кишковий тракт. При високих темпах вливання у вечірній час і низьких в ранішні години число ускладнень зменшувалося, не впливаючи на ефективність лікування.

Levi et al (2007) провели рандомізоване дослідження у 186 хворих з метастазуючим раком товстої кишки в 10 Європейських центрах. Хворі одержували стандартне лікування – звичайні денні вливання оксаліплатини (А) або хронотерапію (В). Лікування проводилося під контролем комп'ютерних програм, спеціальними помпами з трьох резервуарів, амбулаторно.

При хронотерапії максимальні інфузії 5 Fu або 6A проводили о 4 годині ранку, звичайна терапія о 16 годині. Дані лікування представленні в таблиці:

	N	Ремісії в %	Час до прогресування	Стоматит	Нейропатія
Контроль А	93	29	4, 9	7, 6	16
Хроно-терапія	93	51	6, 4	14	31

Тяжка лейкопенія, діарея, синдром нога-стопа наступали частіше в контрольній групі

В окремих хворих після проведення ХТ було проведено хірургічне лікування (після повної

ремісії) – в групі А – у 14%, в групі В – у 22%. Однак різниці у виживанні хворих обох груп не було.

Слід відмітити, що при проведенні хронотерапії в нормальних тканинах залишаються незмінними процеси проліферації та обміну речовин. Циркадні ритми дуже стабільні і тільки при розвинутих пухлинах можуть змінюватися у зв'язку із загальним станом, втратою активності, порушенням сну.

Загалом у хворих з регулярними циркадними ритмами цитостатики, які пригнічують кровотворення, краще переносяться, коли їх вводили вранці. Кишкові та ниркові ускладнення зменшуються, коли ліки призначаються ввечері.

Циркадні ритми були показані для фармакокінетики багатьох препаратів (абсорбція, метаболізм, експресія). Деякі ферменти, які детоксикують цитостатики, наприклад, дигідропірімідин-дегідрогеназа (руйнує 5Fu), змінюють свою активність протягом дня 10 разів! Постійні інфузії 5Fu дають коливання концентрації в плазмі крові від мінімальних до максимальних показників в 5 разів! І навіть при постійній концентрації в плазмі проникнення ліків у тканини теж варіює згідно з циркадними ритмами.

Відмічені коливання в числі рецепторів, функціональному стані нормальних і злоякісних клітин, що впливає на ефективність терапії.

Стан детоксикації залежить від ритмічних коливань редукованого глютаміону.

Відмічено зміни циркадних характеристик цитотоксичних лімфовузлів при дрібноклітинному раку легень (Mazzoccoli et al, 2011).

Застосовують хронообумовлене нутріартеріальне введення препаратів при метастазах раку в печінку (Bouchanda et al, 2009, 2011).

Хронообумовлено введення препаратів за схемою Folfox зменшує число новоутворень. Це – добре документовані результати рандомізованого мультицентричного дослідження EORTC 05963 (Innomiato et al, 2011).

Хронотерапія цетуксімаболу виявилася більш ефективною при метастатичному раку печінки (Levi et al, 2011).

Bernard et al (2010) показали, що добове введення хіміопрепаратів може виявитись неефективним, якщо їх застосовувати без врахування хроноритмів.

При застосуванні хрономодулюючого введення цитостатиків. Block et al (2009) у жодного хворого не виявили нейтропенії 3-4 ступеня.

Sterba et al (2010) показали, що повтором метронолінного введення цитостатиків може виявитись ефективним при медулобластомі.

Altinok et al (2009) займались ідентифікацією механізмів хронотерапії та ефективності 5-Fu та oxaliplatin з допомогою комп'ютерних моделей ще з 2009 року. Була застосована «antomaton» модель клітинного циклу. Модель показує тривалість і час різних циклів клітини (G1, S1, G2, M1) на пухлини, 5-Fu найбільш ефективний у фазі S. Максимальна цитотоксичність знайдена, коли препарат давали біля 4 годин ранку. Виявлено час, коли препарат має найбільш токсичний для пухлини, і найбільш токсичний для здорових клітин. Дослідження одночасно включало фармакокінетику тіолових сполук і глутатіону плазми, які теж підпадають хроноритмам і інактивують цитостатики.

Innominato et al (2009) представили результати кооперованого (9 закладів Європи) дослідження циркадних ритмів та їх корекції із способом життя (фізичні функції, соціальні функції, втома, цистит, сон). Циркадний ритм визначався з допомогою акседорометра (актіграф), який прикріплювався до тіла хворого на 3 дні перед хіміотерапією. Із 130 хворих у 96 визначено т.зв. HRQOL показники (helth-related gulty of life). Показники $1 < 0$ були предикторами доброго виживання (hazard ratio 0,94).

Ovortrup et al (2010) провели рандомізоване дослідження, що порівнювали часові інфузії оксаліплатину в комбінації з капецитабіном (XELOX) (Eide et al, 2005) і хрономодульований (XELOX) (Eide et al, 2005) як першу лінію терапії у хворих з поширеним колоректальним раком. Не було знайдено різниці у медіані виживання (17,6 – 15,5 місяців), не виявлено різниці в токсичності.

Block et al (2009) застосовують хронотерапію при колоректальному раку. Ні у одного з 12 хворих не відмічали токсичності 3-4 ступеня.

Levi et al (2011) додали cetuximab (блокада EGFR рецепторів), до хронотерапії оксаліплатіном, це покращувало результати лікування. Ефект хіміотерапії спостерігали у 32,1%. Загальне виживання збільшилось до 13,7%. У 21% проведені резекції пухлин або метастазів. На жаль в роботі не наведені дані контрольної групи.

Etienne-Grimaidi et a (2008) показали наявність циркадіальних ритмів в активності тимідилатсинтези і ДНК синтезу. Описана методика хрономодельюючого прийому капецитабіну.

Levi et al (2007), показали, що оптимальною хронотерапевтичною схемою для 5-Fu є 16 година, 13-16 для окаліплатини і 16 годин для карбоплатини. Рівень виживання визначає стать хворого (досліджено на 554 пацієнтах з метастатичним колоректальним раком).

Altinok et al (2009) розробили т.зв. автоматизовану модель, яка описує перехід через певні фази

клітинного циклу. Апробовано цитотоксичний ефект 5-Fu шляхом введення в 4, 10, 16 і 22 години. Найбільший ефект 5-Fu відмічений при введенні о 16 годині.

Levi et al (2007) вказують, що у хворих з порушенням циркадних ритмів, покращується прогноз захворювання.

Bernard et al (2010) розробили теоретичний аналіз результатів лікування яке враховує не тільки циркадні ритми організму, але і параметри клітинної кінетики пухлини. Введення ліків через інтервал 24 години може виявитися навіть шкідливим (і не ефективним) якщо він призначається в невдалий циркадний час.

Hrushesky et al (2009) вказує, що дві фармацевтичні фірми почали виробляти т.зв. «дрібні молекули» спрямовані на стабілізацію циркадного дзвоника «clocks», що може поліпшити циркадні ритми і може застосовуватися і для профілактики раку.

В невеликій кількості робіт представлені окремі повідомлення щодо клінічних результатів хронотерапії раку.

Bouchanda et al (2009, 2010) застосовували внутрішньоартеріальну хронотерапію (печінкову артерію) при метастазах раку. Об'єктивна відповідь на введення була у 34,5%. Загальне виживання склало 18 місяців. Методика хронотерапії детально не описана.

Надзвичайно цікавий мета-аналіз 5 рандомізованих трайлів з хрономодульованої хемотерапії запущеного колоректального раку провели Liao et al (2010). Із 79 статей, 5 досліджень відповідали вибраним критеріям (всього 958 пацієнтів). При застосуванні хронотерапії, значно поліпшилось загальне виживання (Hazard ratio = 0,82, 95% confidence interval (CI) 0,69-0,97).

Щодо клінічних досліджень, то проведений аналіз дозволяє прийти до таких висновків.

- Метод хронотерапії розробляють в окремих клініках. До цього часу метод не дав відчутних результатів.

- Пошук схем хронотерапії проводиться як правило емпіричним шляхом-використовують нічні та денні введення препаратів.

- Діагностика циркадних порушень розробляється в основному в напрямі збирання анамнезу (різні опитувальники), біохімічних досліджень (переважно неінвазивних, в сечі). В останній час розроблені пристосування для реєстрації механічної активності пацієнтів, різні комп'ютеризовані моделі.

В заключення можна прийти до висновку, що інтерес до хронотерапії раку не зменшується, на цьому шляху можливі серйозні прориви, проте практичні результати доволі скромні.

Висновок

В порушення циркадних ритмів при онкопатології мають значення генетичні порушення, що відповідають за збереження ритмів.

Література. 1. Altinok A. Identifying mechanism of chronotolerance and chronoefficacy for the anticancer drugs – fluorouracil and oxaliplatin by computational modeling / A. Altinok, F. Levi, A. Goldbeter // *Eur J Pharm Sci.* - 2009. - Vol. 31, № 36. - P. 20-38. 2. Antoch M.P. Circadian proteins and genotoxic stress response. / M.P. Antoch, R.V. // *Kondratov Circ Res.* - 2010. - Vol. 106. - P.68-78. 3. Band P.R. Cohort study of Air Canada pilots: mortality, cancer incidence, and leukemia risk. / P.R. Band, N.D. Le, R. Fang [et al.] // *J. Am J Epidemiol.* - 1996. - Vol. 143. - P.13-43. 4. Bartness T.J. SCN efferents to peripheral tissues: implications for biological rhythms. / T.J. Bartness, C.K. Song, G.E. Dernas // *Biol Rhythms.* - 2001. - Vol. 16. - P.196-204. 5. Bernard S. Tumor growth rate determines the timing of optimal chronomodulated treatment schedules / S. Bernard F. Lfevi, H. Herzel // *B. Caiavec Bernard, Pt oS Comput Biol.* - 2010. - Vol. 19, № 6(3). - P.1000712. 6. Block K.I. Making circadian cancer therapy practical / K.I. Bjock, P.B. Block S.R. Fox [et al.] // *Integr Cancer Ther.* - 2009. - Vol. 8, №. 4. - P.371-386. 7. Bouchahda M. Rescue chemotherapy using multidrug chronomodulated hepatic arterial infusion for patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer / M. Bouchahda, R. Adam, S. Giacchetti [et al.] // *Cancer.* - 2009. - Vol. 1, №.115(21). - P.4990-4999. 8. Bouchahda M. Modern insights into hepatic arterial infusion for liver metastases from colorectal cancer / M. Bouchahda, F. Levi, R. Adam [et al.] // *Eur J Cancer.* - 2011. - P 21. 9. Cardone L. Circadian clock control by SUMOylation of BMAL1. / L. Cardone, J. Hirayama, F. Giordano [et al.] // *Science.* - 2005 Vol. 309. - P.1390-1394. 10. Cegielska A. Autoinhibition of casein kinase Iε (CKIε) is relieved by protein phosphatases and limited proteolysis. / A. Cegielska, K.F. Gietzen, A. Rivers [et al.] // *J Biol Chem.* - 1998. - Vol. 273. - P.1357-1364. 11. Doi M. Circadian regulator CLOCK is a histone acetyltransferase. / M. Doi, J. Hirayama, P. Sassone-Corsi // *Cell.* - 2006. - Vol. 125. - P. 497- 508. 12. Etienne-Grimaldi M.C. Chronopharmacokinetics of oral tegafur and uracil in colorectal cancer patients / M.C. Etienne-Grimaldi, U.M. Cardo, E. Francis [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* - 2008. - Vol. 83, №. 3. - P.413-415. 13. Fu L. The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. / L. Fu, H. Pelicano, J. Liu [et al.] // *Cell.* - 2002. - Vol. 111. - P.41-50. 14. Grychez-Cassiau A. The circadian clock component BMAL1 is a critical regulator of α 21^{WAF1/CIP1} expression and hepatocyte proliferation. / A. Grychez-Cassiau, B. Rayet, F. Guillaumond [et al.] // *J Biol Chem.* - 2008. - Vol. 283. - P.4535-4542. 15. Guillaumond F. Differential control of Bmal1 circadian transcription by REV-ERB and ROR nuclear receptors. / F. Guillaumond, H. Dardente, V. Giguere [et al.] // *J Biol Rhythms.* - 2005. - Vol. 20. - P.391-403. 16. Hanahan D. The hallmarks of cancer: A review. / D. Hanahan, R.A. Weinberg // *Cell.* - 2000. - Vol. 100. - P.57-70. 17. Hansen J. Risk of breast cancer after night- and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark. / J. Hansen // *Cancer Causes Control.* - 2006. - Vol. 17. - P. 531-537. 18. Hrusheskv W.J. Circadian clock manipulation for cancer prevention and control and the relief of cancer symptoms / W.J. Hrusheskv, J. Grutsch, P. Wood [et al.] // *Intenr Cancer Ther.* - 2009. - Vol. 8, №. 4. - P.387-397. 19. Innominato P.F. Prediction of survival by neutropenia according to delivery schedule of oxaliplatin-5- Fluorouracil-leucovorin for metastatic colorectal cancer in a randomized international trial (EORTC 05963) / P.F. Innominato, S. Giacchetti, T. Moreau [et al.] // *Chronobiol Int.* - 2011. - Vol. 28, №7. - P. 586-600. 20. Kang T.H. Circadian oscillation of nucleotide excision repair in mammalian brain. / T.H. Kang, J.T. Reardon, M. Kemp // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2009. - Vol. 106. - P.2864-2867. 21. Kanq T.H. Circadian regulation of DNA excision repair: implications for chrono-chemotherapy / T.H. Kanq, A.

Sancar // *Cell Cycle.* - 2009. - Vol. 1, №. 8(11). - P.1665-1667. 22. Levi F. Cetuximab and circadian chronomodulated chemotherapy as salvage treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): safety, efficacy and improved secondary surgical resectability [et al.] / F. Levi, A. Karaboue, L. Gorden // *Cancer Chemother Pharmacol.* - 2011. - 67, №. 2. - P.339-348. 23. Liao C. Chronomodulated chemotherapy versus conventional chemotherapy for advanced colorectal cancer: a meta-analysis of five randomized controlled trials / C. Liao, J. Li, Q. Bin [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* - 2010. - Vol. 25, №. 3. - P.343-350. 24. Lin J.M. A role for casein kinase 2a in the *Drosophila* circadian clock. / J.M. Lin, V.L. Kilman, K. Keegan [et al.] // *Nature.* - 2002. - Vol. 420. - P.816-820. 25. Levi F. Cross-talks between circadian timing system and cell division cycle determine cancer biology and therapeutics / F. Levi, E. Filipiski, I. Iurisci [et al.] // *Cold Spring Harb Svmp Quant Biol.* - 2007. - Vol. 72. - P.465-475. 26. Levi F. The circadian timing system, a coordinator of life processes, implications for the rhythmic delivery of cancer therapeutics / F. Levi // *Conf Proc IEE; E Enq Med Biol Soc.* - 2006. - P.6736-6739. 27. Mazzocchi G. Comparison of circadian characteristics for cytotoxic lymphocyte subsets in small cell lung cancer patients versus controls / G. Mazzocchi, R.B. Sothorn, P. Parrella [et al.] // *Clin Exp Med.* - 2011 Sep 11. 28. Ohdo S. Chronopharmacological strategies: Intra- and inter-individual variability of molecular clock / S. Ohdo, S. Koyanagi, N. Matsunaga // *Adv Drug Deliv Rev.* - 2010. - Vol. 31, №. 62(9-10). - P.885-897. 29. Partch C.L. Posttranslational regulation of the mammalian circadian clock by cryptochrome and protein phosphatase 5. / C.L. Partch, K.F. Shields, C.L. Thompson [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2006. - Vol. 103. - P.10467-10472. 30. Sewlall S. A timely review of state-of-the-art chronopharmacologicals synchronized with biological rhythms / S. Sewlall, V. Pillav, M.P. Danckwerts [et al.] // *Curr Drug Deliv.* - 2010. - Vol. 7, №. 5. - P.370-388. 31. Sterba J. Second complete remission of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy / J. Sterba, Z. Pavelka, N. Andre [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* - 2010. - Vol. 54, №. 4. - P.616-617. 32. Wang C.Y. Increased vascular senescence and impaired endothelial progenitor cell function mediated by mutation of circadian gene *Per2*. / C.Y. Wang, M.S. Wen, H.W. Wang [et al.] // *Circulation.* - 2008. - Vol. 118. - P.2166-2173. 33. Winter S.L. Winter S.L., Bosnoyan-Collins L. [et al.] Expression of the Circadian Clock Genes *Per1* and *Per2* in Sporadic and Familial Breast Tumors Neoplasia. - 2007 Vol. 9. - P.797-800.

ХРОНОТЕРАПІЯ РАКА

*Р.В. Сенютович, О.І. Іващук, А.О. Гонца,
В.П. Унгурия, О.В. Чорний*

Резюме. Представлен обзор зарубежных работ, касающихся изменений генетических механизмов хроноритмов при онкопатологии, использование хронотерапии при лечении онкологических заболеваний. Показана целесообразность хронообусловленного введения цитостатиков.

Ключовые слова: рак, хроноритмы, хронотерапия.

CANCER CHRONOTHERAPY

*R.V. Seniutovich, O.I. Ivashchuk, A.O. Gontsa,
W.P. Ungurian, O.W. Chorny*

Abstract. A review of foreign papers concerning changes of the genetic mechanisms of chronotherapy use in case of oncological diseases treatment is presented. Expediency of chronostipulated introduction of cytostatics is shown.

Key words: Cancer, genes, chronotherapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P.161-164.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. О.І. Захарчук

© Р.В. Сенютович, О.І. Іващук, А.О. Гонца, В.П. Унгурия, О.В. Чорний, 2012